

腸内細菌由来のフェニル硫酸は糖尿病性腎臓病におけるアルブミン尿増悪の原因物質であり、かつ予測マーカーである

著者	菊地 晃一
学位授与機関	Tohoku University
学位授与番号	11301甲第18472号
URL	http://hdl.handle.net/10097/00125969

学 位 論 文 要 約

博士論文題目腸内細菌由来のフェニル硫酸は糖尿病性腎臓病におけるアルブミン尿増悪の原因物質
であり、かつ予測マーカーである

.....東北大学大学院医学系研究科医科学専攻

.....内科病態学講座病態液性制御学分野

学籍番号...B4MD5046.....氏名 菊地 晃一

糖尿病性腎臓病 (Diabetic kidney disease: DKD) は現在、腎不全の主要な原因疾患の 1 つとなっているが、その進展を防ぐ効果的な治療法は未だに確立されておらず新たな治療法の開発は喫緊の課題である。

本研究では DKD の原因やマーカーとなる血中分子を同定するため、ヒト腎臓のみに発現している尿毒症物質トランスポーターである *SLCO4C1* をラットの近位尿細管に過剰発現させたトランスジェニック (Tg) ラットにストレプトゾトシン (streptozotocine : STZ) を投与して糖尿病を発症させたラットの血漿を用いて糖尿病発症によって増加しかつ Tg マウスで下がる 物質を同定することを目的に網羅的メタボローム解析を行った。その解析の結果、Tg ラットでは野生型 (WT) ラットと比較して腸内細菌由来の尿毒症物質であるフェニル硫酸 (phenyl sulfate: PS) の血漿中濃度が減少し、さらに Tg ラットでは WT ラットと比べて蛋白尿が減っていることが明らかとなった。次に糖尿病モデルマウスに PS を経口負荷することによりアルブミン尿が増加し、組織学的な検討の結果からポドサイト障害が起こっていることを明らかにした。

糖尿病患者を対象にしたヒト臨床コホート (U-CARE、n=362) を用いて解析を行ったところ DKD 患者の血中 PS 濃度はベースラインの尿中アルブミン排泄量と 2 年後の尿中アルブミン排泄量の悪化の両者で有意に相関することが明らかになった。またこれら PS と尿中アルブミン排泄量の相関は、微量アルブミン尿期の患者群で特に顕著だった。

PS は腸内で食事由来のチロシンから生成されるフェノールの代謝物であり、フェノールが Tyrosine-Phenol lyase (TPL) によって代謝されることで生じる。そこで TPL の阻害剤である 2-AZA-DL-tyrosine を糖尿病モデルマウス (dbdb マウス) に経口投与したところ、血中の PS 濃度は減少し尿中アルブミン排泄量も減少した。さらにアデニン腎不全マウスに 2-AZA-DL-tyrosine を経口投与すると、血中クレアチニン濃度が減少し腎臓組織中では PS の含有量が低下していた。更に腸内細菌由来の尿毒症物質である IS、TMAO の含有量も減少していた。このアデニン腎不全マウスの糞便を用いて腸内細菌叢の解析を行ったところ、2-AZA-DL-tyrosine 投与では主要な腸内細菌叢の組成は変化していなかった。別の TPL 阻害剤である L-m-tyrosine を dbdb マウスに投与した実験では L-m-tyrosine 投与中は血中 PS 濃度が減少したが、投与を中止することで血中 PS 濃度は元のレベルに戻ることも明らかになった。これらのことから TPL 阻害剤は腸内細菌叢に対して菌叢を変えるような殺菌的な作用を持たず、かつ薬剤耐性の問題等を生じることなく血中 PS 濃度を下げることが可能と考えられた。

以上の結果から PS は DKD を引き起こす原因物質の 1 つであると同時に DKD 進行リスクが高い患者を特に微量アルブミン群で判別する早期診断マーカーになりうると考えられた。また TPL の薬理的阻害は DKD を予防する新たな治療ターゲットになり得ると考えられた。

本研究は腸内細菌をターゲットとした DKD 進行の原因物質かつ予後予測マーカーとしての PS の発見から治療可能性までを全く新しい概念から明らかにしたものである。